Aus der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Luzern
Chefarzt: Dr. W. Pulver

Das

Verhalten des Dicktests bei vakzinierten Scharlachfällen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern
vorgelegt von

ANTON STÖKLY
Arzt, Luzern

1939
Buchdruckerei Müller, Werder & Co., Zürich

Aus der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Luzern
Chefarzt: Dr. W. Pulver

Das Verhalten des Dicktests bei vakzinierten Scharlachfällen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern
vorgelegt von

ANTON STÖKLY
Arzt, Luzern

1939
Buchdruckerei Müller, Werder & Co., Zürich

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 12. Juli 1939.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Klaesi.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau
gewidmet

Meinem frühern Chef

Herrn Dr. Walter Pulver

Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Luzern bin ich für seinen Rat und wertvolle Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

INHALT:

I. Einleitung und Fragestellung 7

II. Der Dicktest 13

1. Die Dickreaktion als Ausgangspunkt der Lehre von der Streptokokkenätiologie des Scharlachs 10

2. Der Dicktest als Ausdruck der Scharlachempfänglichkeit 18

III. Das Dicktoxin als Mittel zur aktiven Immunisierung 21

IV. Eigene Versuche 25

V. Zusammenfassung 33

VI. Literaturverzeichnis 35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0049

I. Einleitung und Fragestellung.

In seiner im Jahre 1936 erschienenen Doktorarbeit „Prüfung der Immunitätslage bei Scharlachkranken mittelst des Dicktests" berichtet K. Andres über eine Reihe von Untersuchungen, die der Autor an dem Krankenmaterial der medizinischen Universitätsklinik Bern (Direktion: Prof. Dr. W. Frey) vorgenommen hat.

Er konnte zeigen, wie in 44,4% der Fälle ein zu Beginn der Scharlacherkrankung bestehender positiver Dicktest im Verlaufe der ersten Krankheitswoche negativ wurde, ein Anzeichen einer rasch vor sich gehenden Produktion und Mobilisation von Antitoxin durch den Organismus, wie jedoch die Intensität dieser Bewegung im Laufe der zweiten und in noch vermehrtem Maße im Laufe der dritten bis vierten Woche zurückgeht, wobei es gleichzeitig zu einer Zunahme der Dickpositiven Fälle kommt. Entgegen der Erwartung, die man auf Grund der sich schließlich tatsächlich einstellenden Dauerimmunität etwa hegen könnte, wird es so offenbar, wie die antitoxinbildende Funktion des Organismus und der Antitoxingehalt der Gewebe nicht stetig zunehmen, sondern es kommt zum Auftreten gewisser Minima, d. h. zu periodisch sich einstellenden Abschwächungen in der Immunitätslage des Organismus. Ähnliche Erscheinungen, wenn auch in weniger deutlicher Form, zeigen sich auch in der sechsten Woche.

Weitere Belege für die Richtigkeit seiner Auffassung leistete der Verfasser mit dem Hinweis auf die gerade in der dritten bis vierten Woche beobachtete Häufung sogenannter Nachkrankheiten, was sich auch durch ein Ansteigen der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, sowie eine kurvenmäßig darstellbare abnorme Zunahme von Körpertemperatur, Pulszahl, positiver Urobilinogenreaktion und eine Häufung positiver Eiweißreaktionen kundtut.

Andres konnte bei seiner Arbeit auf Untersuchungen abstellen, die schon vor Jahren von Fanconi an einem sehr instruktiven Material der Zürcher Kinderklinik ausgeführt worden waren. Es handelt sich um die von jenem festgehaltenen periodischen Erhebungen der Neutrophilenkurve, die in 10tägigen Abständen jeweils am 1., 8.—10., usw. Tag entsprechende Gipfel beschreibt, wobei nach ihm die Erhebung des 8.—10. Tages bereits die Zeit des „zweiten Krankseins" — ein Begriff der seinerzeit

von Pospischill und Weiß geprägt wurde — charakterisiert. Während nun aber für die beiden Wiener Autoren der Begriff des zweiten Krankseins sich darin erschöpft, von rein klinischen Gesichtspunkten aus die enge Zusammengehörigkeit des toxischen Initialstadiums des Scharlachs mit seinen Nachkrankheiten zu postulieren, geht Fanconi schon weiter, indem er als Ursache für die 10tägigen Perioden von Neutrophilie entweder periodische Virulenzsteigerungen des Erregers oder Änderungen in der Widerstandskraft des Organismus, m. a. W. dessen Immunitätslage in Betracht zieht.

Darüber hinaus sind aber noch andere Untersuchungen Fanconis, die, zwar von Andres nicht weiter ausgewertet, in diesem Zusammenhange doch genannt werden müssen. Ich spreche hier von seinen Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Scharlachhaut auf abgetötete Streptokokken, die der Autor im Anschluß an eine Mitteilung Levaditis, wonach bei Verwundeten mit Streptokokkeninfektionen die Haut ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber abgetöteten Streptokokken verliert, an 37 Scharlachkranken vorgenommen hat. Zur Anstellung des in der Folge als Streptoreaktion bezeichneten Versuches impfte er die auf Traubenzucker gezüchtete Reinkultur von Scharlachstreptokokken in zweckmäßiger Verdünnung in Mengen von 0,2 ccm subkutan, nachdem er die mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmte 24stündige Kultur vorher durch einstündiges Erwärmen auf 56° abgetötet hatte. Die Reaktion wurde als positiv gewertet, wenn an der Injektionsstelle Rötung und Infiltration auftraten.

Fanconi fand, daß gesunde Individuen ausnahmslos positiv reagierten, während von den Scharlachpatienten in der ersten Woche nur 10% eindeutig positiv ausfielen. Die Streptoreaktion verhält sich demnach gerade entgegengesetzt wie der Dicktest, was der Untersucher dahingehend erklärt, daß der Dicktest in den ersten Tagen positiv ist, weil noch kein Antitoxin da ist, die Streptoreaktion jedoch negativ, weil die Opsonine und andere Antikörper infolge des Scharlachprozesses verschwunden sind. In der Rekonvaleszenz dagegen verschwindet die Dickreaktion, weil das Antitoxin sich einstellt, und die Streptoreaktion wird abnorm stark, weil die bakteriziden Antikörper ebenfalls in verstärktem Maße gebildet werden und in der Umgebung der Bazillenleiber eine Entzündung bewirken.

Fanconi kann zur Stützung seiner Ansicht die Tatsache verwerten, daß 16 von insgesamt 37 Fällen in der genannten Weise

reagieren. Wenn man aber dazu übergeht, seine Resultate näher zu studieren, findet man, neben einer zu vernachlässigenden Zahl von andern Varianten, noch eine Gruppe von 9 Fällen, bei denen sowohl Streptoreaktion in den ersten Tagen als auch Dicktest in der ersten Woche und während der Rekonvaleszenz sich als positiv erweisen. Eine Erklärung dieses abweichenden Verhaltens dürfte heute wenigstens für jenen Teil der Fälle, die nach den Angaben des Autors aus einer milden, ohne wesentliche toxische Erscheinungen verlaufenden Hausepidemie stammen, möglich sein: der persistierende positive Dicktest zeigt an, daß sich die Immunisierungsvorgänge in der Haut, wenn überhaupt, doch nur sehr langsam abspielten, und das Positivbleiben der Streptoreaktion trotz der Krankheit erklärt sich durch das Unbeteiligtbleiben der Haut. Im Gegensatz zu Fanconi und unter Anlehnung an die Betrachtungsweise von v. Bormann, auf die in einem spätern Kapitel noch näher eingegangen werden soll, können wir darum auch diese Fälle für die Streptokokkenätiologie des Scharlachs in Anspruch nehmen.

Die Arbeit Andres' aber, deren Beziehungen zur frühern Forschung ich im Vorausgehenden teilweise skizziert habe, beschlägt nur ein Teilproblem einer gegenwärtig gepflegten Arbeitsrichtung, wie sie in den letzten Jahren an der medizinischen Universitätsklinik Bern eingehalten wird und die ebenfalls die Abklärung der Immunitätslage respektive ihre Beeinflussung zu ihrem Gegenstande hat.

An Hand von Bestimmung des Gesamteiweißes, des nicht koagulablen Stickstoffes und des Stickstoffgehaltes der nach dem Howeschen Verfahren (Natriumsulfat) gewonnenen Eiweißfraktionen in Blut und Organen (Leber, Niere) gelang es zu zeigen (Frey), wie beim Meerschweinchen die einmalige Injektion von Scharlachtoxin einen wellenförmigen Reaktionsablauf zur Folge hat. In der Nähe des 10. Tages nach der Injektion liegt ein Maximum der Pseudoglobulinwerte, sowohl in den Organen als auch im Blut, das über den 13. Tag hinaus am 19. Tag in ein Minimum übergeht. Wenn man den als Pseudoglobulin bezeichneten Eiweißkomplex als den Repräsentanten der Antitoxinbildung auffaßt, so wäre das Minimum der Pseudoglobulinwerte am 19. Krankheitstag der Ausdruck einer minimalen Resistenz gegenüber dem zu neutralisierenden Scharlachtoxin.

Diese Feststellungen wurden zum Ausgangspunkt einer Reihe von weitern Versuchen am Menschen. Schon von jeher sind den Autoren (Pospischill und Weiß, Fanconi, Morgen-

stern, Teissier, Schottmüller, Manes etc. zit. nach Manes) gewisse Gesetzmäßigkeiten im zeitlichen Auftreten der bei Scharlach beobachteten Nachkrankheiten aufgefallen, wie z. B. der Nephritis, die mit Vorliebe in der Gegend des 19. Tages einzutreten pflegte. Das Besondere dieser Störung hat immer wieder an den Einfluß anaphylaktischer Vorgänge denken lassen mit dem Auftreten einer Überempfindlichkeit zu ganz bestimmter Zeit gegenüber dem spezifischen Scharlachgift oder einem andersartigen neu hinzugekommenen Toxin.

Es lag nun nahe, daß man versuchte, dem Auftreten von Nachkrankheiten, in unserm Falle speziell der Nephritis, dadurch zu begegnen, daß man daran ging, die negative Phase am 19. Scharlacherkrankungstag durch eine Intervallimpfung — Injektion von 0,5—1,0 ccm Dicktoxin am 10. Krankheitstag — an ihrer Entstehung zu verhindern. Die negative Welle sollte durch eine positive gewissermaßen ausgeglichen werden, und damit sollten auch die Scharlachnachkrankheiten in ihrer Entstehung bekämpft werden.

Auf Grund des Ergebnisses dieser Versuche sollten demnach folgende Fragen beantwortet werden können:

1. Welchen Einfluß hat die subkutane Impfung von Scharlachtoxin auf die Immunitätslage des Organismus, wie sie speziell im Ausfall der Dickreaktion zum Ausdruck kommt?
2. Welchen Einfluß hat die Impfung auf das Vorkommen von Komplikationen, sowohl in Bezug auf ihre Entstehungszeit, Häufigkeit und Verlauf?

Der Verfasser hatte die Aufgabe, diese Untersuchungen am Krankenmaterial des Luzerner Kantonsspitals durchzuführen. Er wird im IV. Teil dieser Arbeit über seine Versuche referieren, nachdem in den zwei vorausgehenden Kapiteln Dicktest und aktive Immunisierung in ihrer heutigen Bedeutung dargestellt worden sind.

II. Der Dicktest.

1. Die Dickreaktion als Ausgangspunkt der Lehre von der Streptokokken-Ätiologie des Scharlachs.

Die Dickreaktion bildet den wichtigsten Ausgangspunkt eines ätiologischen Erklärungsversuches der Scharlachkrankheit, die von den Begründern, dem Ehepaar G. F. und G. H. Dick in Chicago, auf die Wirkung eines vom hämolytischen Streptokokken stammenden spezifischen Giftes zurückgeführt wird.

Sie besteht bei den dafür empfindlichen Personen im Auftreten einer ausgesprochenen Hautreaktion, wenn man ihnen das Berkefeldfiltrat des Kondenswassers einer Kultur von hämolytischen Scharlachstreptokokken, oder einer ebensolchen Kultur in Pferdeserumbouillon, Blutbouillon oder auf Pankreatinnährböden nach Aldershoff intrakutan injiziert.

Werden größere Dosen subkutan injiziert, so bewirken sie bei empfänglichen Personen allgemeines Unwohlsein, Nausea, Erbrechen, Fieber und einen allgemeinen, vom Scharlachexanthem nicht zu unterscheidenden Ausschlag.

Das Dicksche Scharlachtoxin läßt sich durch Scharlachrekonvaleszentenserum oder durch künstlich hergestelltes Scharlachimmunserum so neutralisieren, daß es bei empfänglichen Individuen keine Reaktion mehr auslöst.

Nach Toyoda-Moriwaki, Futagi und Kuroi, Ando-Kurauchi und Nishimura, Ando und Ozaki haben wir in dem als primärtoxische Substanz aufzufassenden, jedoch stickstoffreien Dickgift eine chemische Substanz vor uns, die sich in eine hitzelabile und eine hitzestabile Fraktion aufteilen läßt. Das Filtrat der Streptokokkenbouillonkulturen enthält jedoch neben dem Dickgift ein zur Gruppe der Nukleoproteine gehörendes, sekundär toxisches, in hohem Maße hitzestabiles Gift (Endotoxin?), dessen Bedeutung noch nicht endgültig abgeklärt sein dürfte.

Es ist das bleibende Verdienst des Ehepaars Dick, die Lehre von einem spezifischen Toxin der Scharlachstreptokokken allseitig begründet zu haben; die Idee der Streptokokkenätiologie selbst ist nicht neu und reicht in ihren Wurzeln bis in die Zeit Löfflers zurück, der bekanntlich 1887 als erster den Streptokokkus im Rachenabstrich von Scharlachkranken nachweisen konnte. Die ersten praktischen Versuche mit isoliertem Toxin erfolgten 1905 durch Savchenko; bereits 1906 haben Gabritschewsky, Langowoy, Zlatogoroff u. a. über 200 000 Kinder in Rußland mit einer Scharlachstreptokokkenvakzine zum Teil mit Erfolg geimpft.

Die Ergebnisse der Dicks wurden auf der ganzen Welt nachgeprüft, in hohem Umfange bestätigt, und ihre Forschungen wurden von namhaften Wissenschaftlern weitergetrieben. Die Ergebnisse dieser Forschungsrichtung fanden in jüngster Zeit ihren Niederschlag in einer Monographie von D. und R. Thomson, worin auf Grund der neuesten Literatur die pathogene Rolle der Streptokokken beim Scharlach zusammenfassend dargestellt wird.

15 Beweispunkte sind es, die nach ihrer Ansicht dafür sprechen, daß ein spezifischer, hämolytischer Streptokokkus das Scharlachfieber verursacht. Eine ebenso vollständige wie übersichtliche Darstellung des gleichen Problems findet sich in der 1936 publizierten Arbeit v. Bormanns „Die Ätiologie des Scharlachs". Nach seiner Ansicht ist es den Anhängern der Streptokokkenätiologie gelungen, für den Scharlach die drei Forderungen Kochs — ständiges und typisch lokalisiertes Vorkommen eines bestimmten Erregers und experimentelle Auslösung der Erkrankung durch ihn — nachzuweisen. Da ich schon eingangs Gelegenheit hatte, auf die Auffassungen F. v. Bormanns hinzuweisen und seine Darstellungen im übrigen auch einen guten Überblick über den Stand der heutigen Forschung ergeben, sei mir gestattet, seine hauptsächlichsten Thesen kurz anzuführen:

1. Man findet beim Scharlach an der jeweiligen Eintrittspforte der Infektion (Nasenrachenraum, Wunde, Muttermund) praktisch in 100% der Fälle in Reinkultur bezw. vorwiegend hämolytische Streptokokken. Sie erscheinen im Rachen schlagartig und vorherrschend mit dem Beginn der Erkrankung, um dann meist in 2—4 Wochen der gewöhnlichen Rachenflora wieder Platz zu machen. In den entzündlichen Absonderungen der Scharlachkomplikationen findet man ebenfalls so gut wie ausschließlich hämolytische Streptokokken. Im Blut und in den innern Organen der Scharlachfälle ist der Streptokokkenbefund ungewöhnlich hoch. Auch die Umgebung der Scharlachkranken, sowohl Menschen als Gegenstände, erweisen sich in einem auffallend hohen Prozentsatz von hämolytischen Streptokokken verseucht.
2. Die Fähigkeit von Reinkulturen der hämolytischen Scharlachstreptokokken, eine Scharlacherkrankung beim Menschen hervorzurufen, wurde in einer Reihe von Laboratoriumsinfektionen, wie auch in Versuchen an Freiwilligen einwandfrei nachgewiesen. Entsprechende Versuche mit den keimfreien Produkten des Scharlachmaterials sind stets mißlungen. Aus diesem Grunde kann die Existenz eines filtrablen Virus abgelehnt werden.
3. Die neuen Forschungen haben endgültig bewiesen, daß dem beim Scharlach vorkommenden hämolytischen Streptokokkus, außer den allen pathogenen Streptokokken gemeinsamen pyogenen Eigenschaften, noch die Fähigkeit zukommt, ein spezifisches Gift zu bilden. Die maßgebenden Eigenschaften dieses Giftes charakterisieren es als ein Ektotoxin. Mit diesem Gift lassen sich alle Krankheitserscheinungen des Scharlachs, für deren Erklärung die pyogenen Eigenschaften des Streptokokkus nicht ausreichen, hervorrufen. Die Streptokokken vergiften nach ihrem Einnisten (Angina, Wundeiterung usw.) den befallenen Organismus mit dem Ektotoxin; dies hat zunächst die initiale Phase des Scharlachs — die eigentliche Scarlatina — vor allem durch Exanthem und Enanthem charakterisiert, zur Folge. Gleichzeitig beginnt, durch die Wirkung des Ektotoxins unterstützt, die Invasion der Streptokokken in das Innere des kranken Körpers. Diese findet in verschiedenen frühen und späten

Komplikationen des Scharlachs ihren Ausdruck. Dementsprechend entwickelt der Makroorganismus zunächst (erste bis zweite Krankheitswoche) eine antitoxische, in der fünften bis sechsten Woche auch eine antibakterielle Immunität. Die antitoxische Immunität ist von langer Dauer. Die antibakterielle Immunität ist flüchtiger Natur, und das Überstehen von Scharlach schützt nicht vor wiederholten Infektionen mit denselben Erregern; diese verlaufen dann klinisch, da der Patient gegen Ektotoxin ja geschützt bleibt, als banale pyogene Streptokokkeninfektionen.

4. Der Scharlachstreptokokkus läßt sich durch seine hämolytischen und spezifisch toxischen Eigenschaften ohne Schwierigkeiten von den andern Streptokokken trennen. Maßgebend ist dabei nur die Fähigkeit, hohe Mengen von Toxin zu bilden. Auch Nicht-Scharlachstreptokokken können möglicherweise kleine Toxinmengen liefern. Diese Eigenschaft ist allerdings nicht konstant. Es steht heute fest, daß der Scharlacherreger sowohl seine Toxizität als auch seine hämolytische Fähigkeit einbüßen kann. Somit verliert er auch seine Erkennungsmerkmale gegenüber andern Streptokokken. Es ist zur Zeit daher nicht möglich zu sagen, ob der Scharlachstreptokokkus etwa eine besondere Art darstellt, wobei seine toxinarmen, bezw. vergrünenden atoxischen Formen innerhalb der Reaktionsnorm dieser Art liegen, oder ob es sich um ein Stadium handelt, das jeder pyogene Streptokokkus vorübergehend durchlaufen kann. Seine Stellung als Scharlacherreger wird dadurch in keiner Weise berührt.

Wir können die Lehre von der Streptokokkenätiologie des Scharlachs nicht verlassen, ohne uns mit ihren Gegnern auseinandergesetzt zu haben. v. Groer, Redlich, Progulski, Cooke, S. Meyer, Glanzmann u. a. sind die Exponenten einer Richtung, die die Scharlacherkrankung als eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Gift von Streptokokken aufgefaßt haben will. S. Meyer verneint dabei auch die Spezifität des Dickschen Scharlachgiftes. Dochez und Stevens bezeichnen es als ein Toxallergen, womit sie die allergische Wirksamkeit des Toxins zum Ausdruck bringen wollen.

Nach dieser Anaphylaxiehypothese bilden frühere Streptokokkeninfektionen die Voraussetzung einer allmählichen Sensibilisierung, die sich hauptsächlich in den Endothelien der Hautkapillaren abspielt, wobei es zur Bildung von zellständigen sessilen Antikörpern kommt. Erst durch die Reaktion mit dem Toxallergen entsteht aus dem verhältnismäßig harmlosen Scharlachtoxin ein heftiges Kapillargift, das die kontraktilen Kapillarelemente lähmt und die Endothelien schädigt (Entstehung des Exanthems). Die Reaktion kommt zum Stillstand, wenn die verfügbaren sessilen Antikörper besetzt und verbraucht sind. Die Immunität gegen Scharlach ist dann erreicht, wenn das Blut von

den Endothelien her immer einen genügenden Nachschub von freien Antikörpern bekommt, die sich mit dem Toxallergen verbinden, es von den Zellen fernhalten und damit eine zelluläre Reaktion verhindern. Die Immunität ist also nichts anderes als eine Überempfindlichkeit, welche durch zirkulierende Antikörper verdeckt ist. Kommt es infolge einer Schädigung zu einem Schwund dieser Antikörper, so kann ein Mensch plötzlich an Scharlach erkranken.

Diese Anaphylaxiehypothese, die einzelne Schwächen der Dickschen Theorie — ich erinnere hier an die Scharlachnephritis, bei der man infolge ihrer angeblich septischen Ätiologie autopitisch in den Nieren auch Streptokokken hätte finden müssen, an die Säuglingsimmunität, die sich auch bei Kindern Dick-positiver Mütter vorfindet (Cooke und Dochez) oder an die gute Wirksamkeit des Scharlachserums auch bei andern Streptokokkeninfektionen (S. Meyer, Boente u. a.) — geschickt für sich ausnutzen konnte, ist nicht unwidersprochen geblieben. Nicht nur waren bei der Scharlachnephritis sowohl im Urin als auch in den Nieren schon Streptokokken gefunden worden, sondern die septische Natur der Nephritis konnte noch besonders wahrscheinlich gemacht werden durch den Hinweis auf die absolute Wirkungslosigkeit jeglicher Serumtherapie. Das Verhalten der Säuglinge wurde in Parallele gesetzt mit der bekannten Reaktionsunfähigkeit der Haut junger Tiere. Für die günstige Wirkung des Scharlachserums auf andere Streptokokkenerkrankungen fand man eine Erklärung in dem Umstand, daß viele pyogene Streptokokkeninfektionen in besonderm Ausmaße der unspezifischen Eiweißtherapie zugänglich sind, und für die vielen Unstimmigkeiten im Verhalten der Dickreaktion machte es v. Bormann wahrscheinlich, daß sie durch die sekundär-toxischen, zur Gruppe der Nukleoproteine gehörigen Begleitstoffe des Dicktoxins bedingt sein können. Immerhin, eine endgültige Klärung der Ätiologiefrage ist auch jetzt noch nicht erreicht. Noch immer ist es „schwer zu verstehen, warum nach Bildung der Antitoxine die Streptokokken noch ein so großes Invasionsvermögen besitzen, da in der Immunitätsforschung bisher stets der Satz galt, daß ein seiner Toxine beraubter Bacillus von den Schutzkräften des Körpers überwältigt wird" (Wolff-Eisner), und noch immer warten wir auf die Antwort des Bakteriologen, ob es sich um eine besondere Art oder eine besondere Form von Erregern handelt oder ob wir es nur mit einer vorübergehenden Erwerbung einer pathogenen Eigenschaft durch sonst banale pyogene Keime zu tun haben.

Die ätiologischen Auffassungsverschiedenheiten der verschiedenen Autoren spiegeln sich auch in den Publikationen der letzten Jahre:

Fraser F. H. vergleicht verschiedene Stämme von Scharlach- und andern Streptokokken und kann keinen Unterschied in Bezug auf die Menge des gebildeten Toxins feststellen. Dick und Boor publizieren ein Verfahren zur Reinigung und Konzentrierung des Scharlachtoxins. Lyttle, Seegal und Jost (1935) machen Impfversuche mit einem Präparat aus hämolytischen Streptokokken, wobei die Mehrzahl der Kinder in der ersten Krankheitswoche eine negative Reaktion aufweisen, die dann in der zweiten Woche in eine positive umschlägt. Die Empfindlichkeit der Haut gegen Nukleoproteine läßt sich noch jahrelang nach Überstehen des Scharlachs nachweisen. Brewer (1936) berichtet über Virulenzerhöhungen von Streptokokken, die durch Wirtspassage hervorgerufen werden können. Trotz der Ähnlichkeit mit einer spez. Infektionskrankheit lehnt der Verfasser die Existenz eines spezifischen Erregers ab. Nach ihm wird er durch irgendwelche hämolytische Streptokokken hervorgerufen. Scharlach ist keine isoliert verlaufende Krankheit, neben ihm beobachtet man häufige Tonsillitiden. Die Nichterkrankung hängt nicht so sehr mit der Immunität zusammen als mit der An- oder Abwesenheit von Streptokokken im Nasenrachenraum. Scharlach und akuter Rheumatismus können nicht voneinander getrennt werden, sie sind beide Manifestationen desselben biologischen Prozesses. Immunisierung ist möglich, richtet sich aber nur gegen die Toxämie, eine Auffassung die mit derjenigen v. Bormanns identisch ist. Interessant sind seine Angaben über Erfolge mit Scharlachimmunserum, das er nicht nur bei Erysipel, sondern mit gutem Erfolg auch schon bei rheum. Endocarditis und kindlichem Rheumatismus angewendet hat und auch zur Tonsillitisbehandlung vorschlägt. Es ist allerdings zu vermuten, daß die günstige Wirkung nicht spezifisch ist, sondern mit dem Eiweißcharakter des Therapeuticums zusammenhängt. Von Prigge (1936) stammen interessante Versuche in Richtung der Antigenbestimmung bei Meerschweinchen. Innerhalb einer sorgfältig gepflegten, aber ohne Rücksicht auf die Eugenik zusammengesetzten Herde, war zum Schutze des lässigsten Tieres 30 000 mal mehr Antigen nötig wie zum Schutz des reagibelsten Tieres. Die zur Immunisierung nötigen Antikörpermengen schwanken saisonmäßig, so war im Winter (Januar) bedeutend mehr Antigen nötig zur Immunisierung als im Sommer (Juli). Verwendet man aber Inzuchtstämme, so werden

die individuellen Unterschiede in der Immunisierbarkeit bedeutend geringer, die jahreszeitlichen Schwankungen jedoch bleiben bestehen. Hobson (1936) bestreitet die Existenz einer Scharlachkrankheit sui generis und lehnt nicht nur den hämolytischen Streptokokkus ab im Sinne eines spezifischen Erregers, sondern mißt auch den nicht hämolysierenden Streptokokken eine ätiologische Bedeutung zu. Auf das Problem der Immunität, das für ihn ziemlich schwer zu erklären sein dürfte, geht der Verfasser nicht ein, wie er auch die sonst für Scharlach typischen Symptome (Blutbild, Exanthem, Schuppung etc.) als Einzelheiten eines doch wohl charakterisierten Syndroms nicht weiter berücksichtigt. Brat (1936) liefert einen Beitrag zur Scharlachpathogenese im Sinne einer etwas abgeänderten Anaphylaxietheorie, gegen die aber im wesentlichen nur ablehnende Stimmen laut wurden. Manes (1936) anerkennt die große Bedeutung der Streptokokken bei Scharlach, hält aber ihre Erregerrolle nicht für restlos gesichert. Murakami fand bei 193 Scharlachkranken in 97,9% hämolytische Streptokokken im Rachen, hegt aber Zweifel an ihrer alleinigen ätiologischen Bedeutung. Fricker (1937) führt an, daß zahlreiche Nicht-Scharlachstreptokokken ebenfalls Dickgift bilden und kann darum eine spezifische Sonderstellung des Scharlachstreptokokkus nicht anerkennen. Das Zustandekommen einer Scharlacherkrankung hängt nicht nur von der Menge des zugeführten Dickgiftes, sondern auch vom Grade der antitoxischen Immunität des befallenen Organismus ab. In der Arbeit von Cooke (1937) treffen wir wieder auf eine Ansicht, die mit der Anaphylaxiehypothese sympatisiert. Im übrigen unterscheidet er auch zwischen einer septischen und einer toxischen Phase, welch letzterer jedoch nach Meinung des Verfassers nicht nur das Exanthem und Enanthem, sondern auch Rheumatoide und Hämaturie angehören. Er behauptet auch, daß andere als nur Scharlachstreptokokken zu mengenmäßig starker Toxinproduktion befähigt seien. Versuche von Cantacuzène und Bonciu, Martin und Lafaille weiterführend, gelingt es Abramov (1937) je einen Stamm von nicht scarlatinösen, nicht hämolytischen Streptokokken, von aus dem Urin gewonnenen Colibazillen und aus einer Furunkel stammenden Staphylokokkus aureus zur bleibenden Produktion von Toxin anzuregen, wenn er sie auf mit filtriertem Scharlachmaterial (Rachenschleim, Urin) beschickten Nährböden weiterzüchtete. Das Blut eines mit einem so veränderten Stamm immunisierten Kaninchens agglutinierte sowohl mit dem veränderten als auch mit dem unveränderten, kein Toxin produzierenden Mutterstamm und

darüber hinaus noch mit einem der andern Toxin produzierenden Stämme. Der Verfasser kommt zum Schluß, daß eine in der geschilderten Art veränderte Kultur als ein Komplex betrachtet werden muß, der sich einerseits aus Mikrobenkörpern zusammensetzt, andererseits aus einem Faktor X, der von den Körpern der Mikroben gesondert werden kann und imstande ist, eine analoge Verwandlung bei einer andern Kultur hervorzubringen. Die Immunisation mit einer solchen Kultur wird durch die zwei Teile des Komplexes hervorgerufen, wobei das agglutinierende Serum mit beiden von ihnen gesondert reagieren kann. Die Natur von X muß durch weitere Experimente geklärt werden. Auch v. Bormann (1938) steuert weitere Beiträge zum Problem der Toxinproduktion bei. 37 von 38 Bouillonkulturfiltraten von Staphylokokkus hämol. aureus bewirkten bei intrakutaner Applikation beim Menschen eine der Dickreaktion ähnliche Hautrötung. Bei 17 Filtraten trat die Reaktion nicht ein, wenn man sie vorher mit dem Scharlachheilserum der Behringwerke mischte. Ob und inwieweit eine Identität mit dem Dickgift besteht, kann heute noch nicht entschieden werden. In einer Abhandlung aus dem Jahre 1937 weist er u. a. auf die Häufigkeit der in der Umgebung einer Scharlacherkrankung ablaufenden katarrhalischen Erkrankungen hin, die es berechtigt erscheinen läßt, den Scharlach als eine spezifische Angina, die nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle von einem Exanthem begleitet ist, aufzufassen. Sehr interessante Ergebnisse zeitigten auch die Untersuchungen von Allison und Brown (1937). Sie zeigten, wie bei 57 von 100 in gemeinsamen Sälen gepflegten Scharlachkranken der serologische Typ der beim Austritt im Nasenrachenraum gefundenen Streptokokken gegenüber dem Eintrittsbefund differierte, während bei isoliert gepflegten Kranken stets der gleiche Typ festgestellt werden konnte. Da sich innerhalb einer gemeinsam gepflegten Gruppe von den gleichen Streptokokkus beherbergenden Kranken keine Veränderungen des Typs nachweisen ließen, ist es sehr wahrscheinlich, daß die beobachteten Floraveränderungen auf Wechselinfektionen der Patienten untereinander beruhen. Unter so wiederinfizierten 33 Personen traten in 18 Malen Komplikationen auf gegenüber 2 bei 14 Individuen, die keine Neuinfektion durch einen andern Streptokokkenstamm erlitten hatten. Von hier aus ergeben sich neue Aspekte für das Isolationsproblem. Abschließend erwähne ich noch eine Publikation von Dohmen (1938), wonach nur bei sofortigem Ausstreichen des Tupfers auf dem Blutagar die im

Sekret enthaltenen hämolytischen Streptokokken hundertprozentig erfaßt werden können.

2. Der Dicktest als Ausdruck der Scharlachempfänglichkeit.

Der Dicktest beruht darauf, daß der für Scharlach empfängliche Organismus die intrakutane Einverleibung einer bestimmten Menge von Dicktoxin mit dem Auftreten einer entzündlichen Rötung an der Injektionsstelle beantwortet.

Für die Anhänger der Dicktheorie hängt das Auftreten der Reaktion mit der gänzlichen oder teilweisen Abwesenheit von Antitoxin in der Haut zusammen. Sie ist darum positiv bei Individuen, die noch keinen Scharlach durchgemacht haben oder bei denen sich mangels genügender Exposition keine Immunität ausbilden konnte. Eine positive Reaktion schlägt im Laufe der Scharlacherkrankung in eine negative um.

Abweichungen von dieser Regel sind häufig beobachtet. Sie mögen zum Teil, wie schon ausgeführt, mit sekundärtoxischen Eigenschaften des Kulturfiltrates im Zusammenhang stehen (v. Bormann). Anderseits vermag auch die Reaktionslage des Organismus, wie wir es im spätern noch zeigen werden, den Ausfall der Reaktion stark zu beeinflussen.

Die Stärke des Dickgiftes bestimmt sich nach Hauttest-Einheiten. Wir verstehen darunter eine Dosis, die die Mitte hält zwischen der Maximaldosis (die größte Dosis, die bei Immunen gerade noch negative oder nur leicht positive Reaktionen ergibt) und der Minimaldosis (die kleinste Dosis, die bei Empfänglichen eine positive Reaktion ergibt).

Bei der Vornahme des Dicktestes verwendet man gewöhnlich Mengen von 5—10 000 Hauttesteinheiten. Injizierte Flüssigkeitsmenge: 0,1 ccm.

Um über das Ausmaß der Toxinwirkung allein orientiert zu sein, macht man gleichzeitig eine Kontrollinjektion, bei der das Toxin durch vorheriges einstündiges Kochen zerstört wurde.

Die Ablesung wird innerhalb der ersten 24 Stunden vorgenommen. Glanzmann unterscheidet vier verschiedene Möglichkeiten des Ausfalls:

1. Dicktest und Kontrollprobe lassen nur den Nadelstich, höchstens eine minimale Rötung als traumatische Reaktion erkennen: Dick-negativ.
2. Der Dicktest rechts ist positiv, d. h. er zeigt eine Rötung und leichte Infiltration von mindestens 1,5—2 cm Durchmesser. Die Kontrolle am linken Arm läßt nur die traumatische Reaktion erkennen: Dick-positiv.

3. Sowohl am rechten Arm wie am linken beobachten wir eine Hautrötung von genau gleichem Charakter und gleicher Größe: Dick-negativ (= Pseudoreaktion).
4. Wir beobachten an beiden Armen Hautrötung und Infiltration, aber die Reaktion ist am rechten Arm deutlich stärker als am linken, an welchem wir das erhitzte Toxin injiziert haben: Dick-positiv (Combined reaction).

Unter den einschlägigen Publikationen der letzten Jahre sind zu nennen: Plummer (1934) untersucht das Serum von Dick-positiven und Dick-negativen Personen auf seinen Gehalt an Antitoxin. Bei den Dick-negativen ist der Antitoxingehalt fast immer größer, jedoch läßt sich eine direkte Abhängigkeit der Stärke der Dickreaktion beim Menschen von der in seinem Blute festgestellten Antitoxinmenge nicht nachweisen. Gasul und Rhoads (1935) zeigen sich auf Grund der beobachteten Unregelmäßigkeiten sehr skeptisch mit Bezug auf die Zuverlässigkeit der Dickreaktion in den ersten Tagen des Scharlachs. Andererseits registrieren auch sie das Schwinden der Dickempfindlichkeit im Laufe der Erkrankung mit solcher Regelmäßigkeit, daß eine persistierende Dickempfindlichkeit in der Diagnose als gegen Scharlach sprechend verwendet werden kann.

Sehr interessante Ergebnisse zeitigten auch die verschiedenen Untersuchungen über den Wirkungsgrad der intrakutanen Toxinapplikation. Bei dünnen Hautdecken besteht immer die Gefahr, mit der Injektionsnadel in die Subkutis durchzustoßen, und es wäre eigentlich zu erwarten, daß ein solches „Versickern" des Toxins die Hautreaktion mehr oder weniger stark abschwächen würde. Spivek, Mandel (1935) machen Vergleichsteste an 653 Kindern, wobei sich auffallenderweise bei 636 (= 97,4%) die Reaktionen auf intra- und subkutane Applikation des Dickgiftes nicht voneinander unterscheiden lassen. Da bei zu oberflächlicher intrakutaner Einverleibung die Injektionsflüssigkeit gerne entlang der Injektionsnadel nach außen entweicht und so sicher verlorengeht, wird man sich mit Vorteil an die tiefern Hautschichten halten, eingedenk der Tatsache, daß selbst ein Eindringen in die Subkutis in den meisten Fällen den Dicktest nicht beeinflussen wird. Natürlich spielen neben der Injektionsweise auch Menge und Art des Toxins eine Rolle. So weist besonders Ker (1937) darauf hin, wie wichtig die genaue Einhaltung eines bestimmten Injektionsquantums ist. Nach ihm erreicht die Reaktion ihr Maximum zwischen 12 und 18 Stunden p. i. und sollte auch zweckmäßig zu dieser Zeit abgelesen werden, und zwar möglichst bei natürlichem Licht. Neben Alter und Konzentration des Toxins hat auch die Anwesenheit eines geeigneten Stabilisators Einfluß. So

ergaben richtig stabilisierte 6 Wochen alte Lösungen ebenbürtige Resultate wie frische, nicht stabilisierte. Sehr wichtig sind auch seine Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von gekochtem Toxin, für dessen Inaktivierung er eine 4stündige Kochzeit fordert, während man bis jetzt mit 1—2 Stunden auszukommen glaubte. Sicherlich kommt es hier auch auf die Art des Toxins an. Auch Hortopan und Ciulin betonen die Notwendigkeit, die Reaktion noch vor Ablauf von 24 Stunden abzulesen. Nach ihnen hat auch die Konzentration einen Einfluß auf das Auftreten von Pseudoreaktionen (bei 30 000 Hauttestdosen Rückgang auf 3% Pseudoreaktionen).

Epidemiologisches Interesse bieten auch die Untersuchungen von Fan (1937), der unter 2878 männlichen Chinesen 18,8% Dickpositive fand, während es auf 947 weibliche Chinesen 28,5% waren. Auch hier beobachtete er einen Rückgang der positiven Reaktionen mit dem Alter. Farago und Erdös (Ungarn) (1937) hatten Gelegenheit, eine größere Bevölkerungsziffer während einer Scharlachepidemie in Bezug auf das Verhalten des Dicktestes zu beobachten. Sie konstatierten dabei nicht nur einen starken Rückgang der Dick-positiven im Verhältnis zum Fortschreiten der Epidemie, sondern konnten auch zeigen, wie die Reaktion auf das Toxin einer ähnlichen Linie folgt, indem zu Anfang der Epidemie der Durchschnittsdurchmesser der Reaktionshöfe 30—35 mm, nach der Epidemie jedoch nur mehr 20—25 mm betrug. Da das Toxin nicht aus der Gegend stammte, sondern aus Washington bezogen ward, kann diese Wirkungsveränderung kaum auf eine im Laufe der Epidemie auftretende Virulenzschwächung der Streptokokken resp. ihrer Toxine zurückgeführt werden. Teveli (1937) untersuchte mit dem gleichen Toxin 250 Kinder in Budapest und konstatierte auch hier ein fast ausnahmsloses Negativwerden der Dickreaktion während der Scharlachkrankheit. Untersuchungen von Albesco (1937) an über 8000 Kindern sprechen im Sinne der bereits zitierten Autoren. Hortopan und Ciulin (Bukarest, 1936) testeten 7868 Kinder; 29% davon wiesen eine positive Dickreaktion auf. Es erkrankten im ganzen 41 Kinder an Scharlach, 39 davon gehörten zur Gruppe, die vorher die positive Reaktion gezeigt hatte.

Interessant ist auch das Verhalten der Teststelle während einer nachfolgenden Scharlacherkrankung, wie es von Dick und Dick vor wenigen Monaten beschrieben wurde. Sie beobachteten ein Aufflammen der Reaktion im Verlaufe des präexanthematösen Stadiums, die nachher abblaßt und im voll entwickelten Exanthem

als lokale Aussparung imponiert. Versuche an 12 Personen zeigten, daß eine intrakutane Injektion von 10 HTD genügt, um den betreffenden Hautbezirk gegen das Dickgift unempfindlich zu machen. Es handelt sich also um eine lokale aktive Immunisierung der Haut. Eine ähnliche Beobachtung stammt auch von Bazy (1936), der anläßlich des Auftretens eines Wundscharlachs bei einer Frau, die seit einiger Zeit schon an einem durch Streptokokken bedingten Hautleiden erkrankt war, in der Umgebung der alten Narben eine Aussparung des Exanthems feststellen konnte. Auch er erblickte darin die Wirkung einer lokalen Hautimmunität, entstanden durch einen längern intensiven Kontakt mit Streptokokken.

III. Das Dicktoxin als Mittel zur aktiven Immunisierung.

Der Versuch, die Immunität gegen Scharlach auf künstlichem Wege durch Einverleibung von Dicktoxin zu erzwingen, war nichts als die praktische Auswirkung der ätiologischen Vorstellungen, die sich für die Medizin aus der Anerkennung der Dickschen Theorien ergaben. Es wurde auch schon im Frühern dargestellt, wie die zu erstrebende Immunität eine doppelte sein sollte, indem sie sowohl gegen die Toxine als auch gegen die Streptokokken selbst einen Schutz bieten sollte. Erfahrungsgemäß ist aber die antibakterielle Immunität so wenig wirksam und zeitlich so eng begrenzt, daß die Mehrzahl der Autoren, und mit ihnen die Dicks, ihre Bemühungen auf die Erzielung einer bloß antitoxischen Immunität beschränkt haben, umsomehr, als die Erfolge Gabritschewskys und seiner Nachahmer, die mit abgetöteten Streptokokken arbeiteten, im wesentlichen auf den Toxingehalt seiner Vakzine zurückgeführt werden müssen.

Zur Immunisierung verwendet man das gleiche Material wie für den Dicktest, jedoch in größerer Menge und stärkerer Konzentration.

Die amerikanische Scharlachkommission veröffentlichte ein Schema, das in wöchentlichem Abstand total 5 Injektionen vorsieht von je 500, 1500, 5000, 15 000 und 20 000 Hauttesteinheiten. Dick und Dick selbst gehen noch weiter und steigern ihre Einzeldosen im gleichen Zeitintervall von 500 auf 80 000 bis 100 000 Hauttesteinheiten.

Die Injektionen können immer von lokalen und allgemeinen Reaktionen begleitet sein, selbst wenn nur minimale Mengen von

Toxin angewendet werden (Glanzmann). Nach Dick und Dick verlaufen etwa 10% der Fälle mit leichtern oder schwerern Reaktionen.

Die Dauer der Immunität wurde von den Dicks mit 1½ bis 3 Jahren angegeben, gemessen am Wiedererscheinen eines früher positiven Dicktests. Hudson Robinson (1936) erreichte durch intrakutane Applikation — die Dicks und die Mehrzahl aller übrigen Untersucher immunisieren durch subkutane Injektionen — schon mit bedeutend kleinern Gesamtdosen, die zwischen 7150 und 10 750 Hauttestdosen liegen, ein Negativwerden des vorher positiven Dicktests. Er registriert die völlige Abwesenheit von Reaktionen, kann aber leider im Momente seiner Mitteilungen noch keine Angaben über die Dauer der so erzielten Immunität machen. Kern und Mitarbeiter (1938) erreichten bei 123 von 129 Kindern auf gleichem Wege ein Negativwerden des Dicktests, und zwar bereits nach Gesamtdosen von weniger als 10 000 Hauttesteinheiten. Auch hier waren die Allgemeinreaktionen äußerst geringfügig und traten nur in zwei Fällen auf. Hingegen war auch die erreichte Immunität nur von sehr kurzer Dauer, indem nach 6 Monaten 24 von 40 geprüften Kindern schon wieder Dick-positiv waren. So wichtig die Ausschaltung von stärkern Allgemeinreaktionen auch wäre, so scheint sie nur auf Kosten der Immunitätsdauer möglich zu sein. Aber vielleicht gelingt es der Forschung noch, eine Dosis zu finden, die beide Bedürfnisse besser vereint.

Ein ähnliches Ziel verfolgten Friedman, Esserman und Black mit ihren Impfungen in die Nasenschleimhaut (1934). Ihre Erfolge waren aber nicht überzeugend genug, um weitere Anhänger für ihr Verfahren zu gewinnen. Auch die perkutane Methode Martmers, der das Dicktoxin in einer Lanolinsalbenmischung einrieb, erwies sich nach den Untersuchungen Rips' (1935) als unbrauchbar.

Wie bereits ausgeführt, wird für die Immunisierung meist die subkutane Injektionsmethode angewendet. Schon 1925 konnten Dick und Dick über die von ihnen erzielten Erfolge mit konzentriertem Antitoxin berichten, die sich in einer Abkürzung der Krankheitsdauer und Herabminderung der Zahl der Komplikationen kundtaten. Die Mehrzahl der spätern Untersucher kam zu ähnlichen Ergebnissen. Aus den letzten Jahren nenne ich Litt (1935), der Schulkinder mit 500, 5000 und 20 000 Hauttestdosen impfte. Von 538 Immunisierten erkrankten im folgenden Jahre 5, von denen 4 seinerzeit nicht die volle Immunisationsdosis erhalten

hatten. Aus einer Parallelgruppe von 1508 Nichtimmunisierten erkrankten in der gleichen Zeit 150. Sommerville (1937) immunisierte in Kanada 1179 Kinder, denen er in 5 Injektionen insgesamt 18 830 Hauttestdosen verabreichte. Von den nicht Geimpften erkrankte eine siebenfach höhere Anzahl als von den so Geimpften. Diehl und Hinckley (1937) impften 241 Studenten einer landwirtschaftlichen Schule in Minneapolis, wobei sie im ganzen bis auf 135 000 Hauttestdosen gingen. Bereits nach der dritten Impfung nahm die Zahl der Neuerkrankungen ab. Es zeigte sich auch, daß die Dauer der Immunität von der Menge des verabreichten Toxins abhängig war: nach 6 Monaten waren von den so behandelten Studenten immer noch 100% Dicknegativ, während eine Gruppe, die unter 11 000 Hauttestdosen erhalten hatte, schon 7% Dickpositive aufwies. Weniger günstig lauten die Mitteilungen von Rappaport (1937), der bei Anwendung von hohen Toxindosen nach dem Dickschen Rezepte sehr vielen lokalen und recht schweren Allgemeinreaktionen begegnete. Es gelang ihm aber durch eine langsamere Steigerung der Injektionsdosen die Reaktionen weitgehend auszuschalten oder zu mindern. Die negative Dickreaktion hielt bei den meisten über 1 Jahr an. Auch Glanzmann berichtet über wenig günstige Erfahrungen von Hoobler und Murphy, die nach relativ geringen Dosen außerordentlich starken Allgemeinreaktionen begegneten.

Im Bestreben, die starken lokalen und allgemeinen Reaktionen auszuschalten, schuf man ein Anatoxin, d. h. man setzte durch Zugeben einer Formaldehydlösung die Giftigkeit des Dicktoxins herab. Allerdings bestreiten Dick und Dick (1934) die Existenz eines solchen, noch wirksamen Toxoids und Munteanu und Albesco, die das Toxoid ausgiebig verwendeten, berichten über sehr geringen Erfolg nebst starken Impfreaktionen. Nach ihnen zerstört das Formalin die immunisierenden Eigenschaften des Toxins. Hortopan und Ciulin vertreten eine gleiche Auffassung. Auch die Resultate von Stroe und Schwartz, die 1937 in Bukarest 25 000 Kinder mit Anatoxin immunisierten, sind nicht überzeugend, da nach sechs Wochen nur die Hälfte Dicknegativ geworden war. Etwas günstiger lauten die Berichte von Wickström, der 1937 im finnischen Heere vergleichende Untersuchungen zwischen Scharlachtoxin und Anatoxin vornahm und sich wegen des Fehlens von Allgemeinreaktionen für die Anwendung des Toxoids aussprach. Er konnte auch beobachten, wie die Toxine verschiedener Streptokokkenstämme sich in Bezug auf ihre Wirkung sehr verschieden verhalten, und empfiehlt darum, die

Immunisierung mit Toxinen oder Anatoxinen von solchen Streptokokkenstämmen auszuführen, wie sie in der betreffenden Gegend vorgefunden werden.

Beachtenswerte Erfolge wurden auch mit Gabritschewskys Scharlachschutzimpfstoff (500 Millionen abgetötete Streptokokken + 10 Hauttestdosen Anatoxin) erzielt. Heesen und Ruckert (1937) immunisierten damit innerhalb von 7 Jahren etwa 1000 tuberkulöse Kinder zusammen mit der gesamten Belegschaft eines Lungensanatoriums und konnten so die früher stets beobachteten Hausepidemien gänzlich ausschalten, trotz des Vorkommens von Scharlachfällen in der nähern Umgebung. Auch hier besteht natürlich die Möglichkeit, daß die günstige Wirkung auf begleitendes, unversehrt gebliebenes Toxin zurückzuführen ist.

Ganz im Gegensatz zu den bisher vertretenen Auffassungen steht Petermann (1937). Er anerkennt weder die Streptokokkenätiologie des Scharlachs noch die Spezifität des Dicktestes und verwirft jegliche aktive Immunisierung, einmal wegen ihrer geringen zeitlichen Dauer, dann auch weil sie durch Unterdrückung des Exanthems dem Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel aus der Hand nimmt und schließlich auch wegen des Auftretens von lokalen und allgemeinen Reaktionen. Hierbei scheint allerdings der Autor die Bedeutung des Exanthems falsch einzuschätzen, denn sein Fehlen ist insofern günstig, als daraus in vielen Fällen auf eine fehlende oder nur geringe Toxinproduktion geschlossen werden kann. Andererseits ist ein Scharlach, dem diese toxische Phase fehlt, nicht anders als irgendeine Streptokokkenaffektion zu bewerten, bei der sich der Arzt auch ohne Exanthem des Ernstes der Lage bewußt sein muß. Hingegen ist seinem Standpunkt hinsichtlich der Reaktionen eine gewisse Berechtigung nicht abzusprechen, denn schließlich gehören sie doch auch mit zu den Gründen, die die meisten Autoren die Zweckmäßigkeit einer prophylaktischen Schutzimpfung außer innerhalb ausgesprochener Epidemien für die westeuropäischen Staaten, wo der Scharlach bekanntlich meist nur in sehr milden Formen auftritt (Banks, Manes u. a.), verneinen läßt. In den östlichen Randstaaten und Rußland sind die Verhältnisse aber anders zu bewerten. Einmal handelt es sich dort um viel größere Epidemien mit durchschnittlich bedeutend schwererem Krankheitsbild; dann ist auch der Wert gewisser Impfungen zu augenscheinlich, um noch bestritten zu werden. Ich erinnere hier auch an die Berichte von Farago und Erdös, die 1936 Gelegenheit hatten, eine 10 Jahre vorher durch Johan geimpfte Bevölkerung an Hand der Dickreaktion (17 480 Personen) neu zu

kontrollieren. Während sich die Zahl der Dickpositiven im Säuglingsalter annähernd gleichgeblieben war, zeigten die spätern Altersstufen eine starke Abnahme gegen früher.

IV. Eigene Versuche.

1. Einfluß der Subkutanimpfung von Scharlachtoxin auf die Immunitätslage des Organismus, gemessen am Ausfall des Dicktests.

Um möglichst zuverlässige Vergleichswerte zu bekommen, haben wir zwei Reihen von Versuchen angelegt.

Beide Gruppen wurden beim Eintritt, am 10., 20., 30. und 40. Krankheitstag mittels des kutanen Hauttests auf ihre Dickgiftempfindlichkeit hin geprüft, und zwar erhielten die Patienten je 0,1 ccm Dicktoxin frisch auf einer Seite (Arm) und je 0,1 ccm gekochtes Dicktoxin auf der andern Seite zur Kontrolle. Die Injektionen wurden jedesmal in eine noch unbehandelte Hautstelle vorgenommen.

Die Ablesung erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Größe der Reaktionshöfe wurde in Millimetern gemessen. Bei nicht konzentrischen Hofformen wurde das Mittel zwischen dem größten und dem kleinsten Durchmesser notiert.

Während nun die eine Gruppe, von uns als Gruppe A bezeichnet, lediglich als Kontrollgruppe figurierte und weder Serum noch weitere Mengen von Dicktoxin erhielt, machten wir bei der andern Serie, von uns als Gruppe B bezeichnet, am 10. Krankheitstag eine subkutane Impfung mit 1.0 ccm Dicktoxin.

Zu unsern Versuchen verwendeten wir das vom Schweiz. Serum- und Impfinstitut Bern gelieferte Dicktoxin, zu dessen Herstellung die sog. Aldershoff-Bouillon verwendet wird. Das Frischfiltrat wird von der Fabrik mit gewöhnlicher Bouillon im Verhältnis von 1:400 verdünnt. In 1 ccm injektionsfertigen Toxins sind zwischen 5—10 000 Hauttestdosen enthalten.

Die bloß getesteten Patienten erhielten von uns demnach 500—1000 Hauttestdosen pro Injektion, d. h. im ganzen zwischen 2500 und 5000 Hauttestdosen. Die eigentlich geimpften Patienten erhielten darüber hinaus noch ein zusätzliches Quantum von 5—10 000 Hauttestdosen.

Für unser Bedürfnis, das darauf gerichtet war, die Reaktionslage des Organismus auch in ihren kleinsten Schwankungen festzuhalten, genügte der bisher übliche Bewertungsmodus der Dickreaktion, wo man nur zwischen positiver und negativer Reaktion

zu unterscheiden gewohnt war, nicht. Auch war es für uns nicht von Wichtigkeit, das Umschlagen der positiven in die negative Reaktion zu verfolgen, nachdem Andres schon kurz vorher eine analoge Untersuchung ausgeführt hat und auch sonst der Verlauf der Reaktion während der Scharlachkrankheit in der Literatur eingehend beschrieben ist.

Zuerst versuchten wir, die jeweiligen Durchmesserdifferenzen, die zwischen der Reaktion auf frisches und gekochtes Toxin zu verzeichnen waren, in den verschiedenen Zeitabständen miteinander zu vergleichen. Wir mußten aber sofort einsehen, daß sich auch diese Methode für unsere Zwecke nicht verwerten ließ, da sie keine verbindlichen Schlüsse auf die Reaktionslage des Organismus gestattet. So kann z. B. ein Durchmessersaldo von 10 mm sowohl aus zwei Reaktionshöfen von 20 und 10 mm deduziert worden sein, als auch die Differenz von 30 und 40 mm darstellen. Im ersten Falle aber macht die Plusreaktion von 10 mm gerade 50% der Frischreaktion aus, im zweiten Falle bedeuten die gleichen 10 mm nur 25% der Frischtoxinreaktion. Wir sehen daraus, daß die Reaktionsdifferenz von 10 mm Ausdruck von ganz unterschiedlichen Immunitätslagen des Organismus darstellen kann. Es galt darum, eine andere Methode ausfindig zu machen.

Da uns die Festhaltung der absoluten Werte im Stiche ließ, gingen wir nun dazu über, zwischen Frisch- und Gekochtreaktion des einzelnen Tages eine relative Beziehung herzustellen, indem wir für jeden einzelnen Fall den prozentualen Anteil des Durchmesserüberschusses am Reaktionshof des Frischtoxins, der zu 100% angenommen wurde, errechneten. Man hätte allerdings mit fast noch besserer Berechtigung den Reaktionshof des Gekocht-Toxins als Basis unserer Prozentrechnung wählen können. Doch hätten die so erhaltenen Zahlen in diesem Falle öfters den Wert von 100 bedeutend überschritten, wodurch die Übersichtlichkeit der Resultate gestört worden wäre. In den Endwerten unterscheiden sich beide Methoden nicht voneinander.

Die praktischen Vorteile unserer Meßmethode lassen sich sehr offensichtlich auch an einem Fall aus der Praxis demonstrieren. Bei unserm Patienten J. K. 1898 betrugen am 40. Tag die Reaktionshöfe auf Frisch- und Gekochttoxin je 30 und 9 mm. Nachdem der gleiche Patient am 20. Tag 14:4, am 30. Tag 15:6 mm aufgewiesen hatte, waren wir über das Resultat etwas beunruhigt, obschon im Befinden des Rekonvaleszenten weder subjektiv noch objektiv Änderungen festzustellen waren. Wir testeten nun erneut am 43. Tag und erhielten 14:4 mm. Dies erlaubte uns, die erhöhten Werte des 40. Tages als den Ausdruck einer vorübergehenden

Änderung in der Reaktionslage des Organismus anzusehen. Wir konnten aber dank unserer Methode noch weiter gehen und behaupten, daß sich mit Bezug auf das Dickgift in der Immunitätslage des Organismus fast nichts geändert hatte, denn unsere Zahlen zeigten, daß die Reaktionsintensität des 40. Tages mit den Werten des 43. und 20. Tages genau übereinstimmten; einzig am 30. Tag fand sich eine geringe Schwankung nach unten (71, 60, 70 und 71% am 20., 30., 40. und 43. Tag).

Resultate:

Unsere Kontrollgruppe A, die nur dem intrakutanen Dicktest unterworfen war, umfaßte 23 Fälle. 5 davon wiesen Komplikationen auf und durften darum in einer Aufstellung, die die Verhältnisse beim ungestört ablaufenden Scharlach erfassen will, nicht berücksichtigt werden. Sie werden aber in einer gesonderten Aufstellung ebenfalls verwertet.

a) Von den verbleibenden 18 Fällen ohne Komplikationen erreichten das Intensitätsmaximum der Dickreaktion:

6% bei Spitaleintritt = 1 Fall
33% am 10. Krankheitstag = 6 Fälle
33% am 20. Krankheitstag = 6 Fälle
22% am 30. Krankheitstag = 4 Fälle
6% am 40. Krankheitstag = 1 Fall

b) Verbindet man die an den einzelnen Kontrolltagen notierten Intensitätswerte eines Patienten durch eine Kurve, so sieht man wie bei einem Teil der Fälle das Maximum auf einer kontinuierlichen Anstiegskurve erreicht wird und ebenso von einer gleichgearteten Abstiegskurve gefolgt ist. Bei einem andern Teil der Fälle beschreibt die Kurve einen niedrigeren Vorgipfel, um dann zum Maximum aufzusteigen, oder jenes ist von einem niedrigeren Nachgipfel gefolgt. Als Abstand zwischen den einzelnen Gipfeln fanden wir meist 20 und mehr Tage.

In 66% der Fälle war die Kurve eingipflig (12 Pat.), bei den restlichen 6 Fällen bot sich folgendes Bild:

1 Fall mit Maximum am 10. Tag, Nachgipfel am 40. Tag
2 Fälle mit Maximum am 20. Tag, Vorgipfel bei Eintritt
2 Fälle mit Maximum am 20. Tag, Nachgipfel am 40. Tag
1 Fall mit Maximum am 30. Tag, Vorgipfel am 10. Tag

Als Komplikation betrachteten wir alle Erscheinungen des Scharlachs einschließlich der sog. Nachkrankheiten, die über seine Kardinalsymptome (Angina, Enanthem, Exanthem, Fieber) hinaus-

gehen. Auch rezidivierende Anginen und Drüsenschwellungen wurden von uns in diesen Begriff eingeschlossen.

c) Über den Zeitpunkt des Reaktionsmaximums, die Form der Kurve und den zeitlichen Eintritt der Komplikationen bei den von uns registrierten 5 Fällen gibt folgende Aufstellung Aufschluß:

No.	Maximum der Reaktion und Form der Kurve	Zeit und Art der Komplikationen	
19	40. Tag, eingipflig	29. Tag	Angina und Drüsenschwellung
20	Eintritt, eingipflig		Schon bei Eintritt chron. Cystitis
		18. Tag	Halsdrüsenschwellung
		25. Tag	beg. Nephritis mit Blutdruckerhöhung, Gesichtsödem, Erythrocyten und Cyl.
21	30. Tag, Vorgipfel am 10. Tag		Schon bei Eintritt Pyodermie am Knie und Schwellung in der Tiefe
		10. Tag	Ausbildung einer Phlegmone, Inzision
22	40. und 10. Tag	37. Tag	Schwellung der Submandibulardrüsen
23	10. Tag, Nachgipfel am 40. Tag	25. Tag	Ohrenschmerzen, Trommelfell o. B.

d) Unsere eigentliche Versuchsgruppe B, die am 10. Tage mit 1,0 ccm Dicktoxin subkutan geimpft wurde, setzte sich aus 39 Fällen zusammen, von denen 8 in die Gruppe mit Komplikationen ausgeschieden werden mußten.

Von den 31 Fällen ohne Komplikationen erreichten das Intensitätsmaximum der Dickreaktion (Hauttest):

16% bei Spitaleintritt = 5 Fälle
31% am 10. Krankheitstag = 10 Fälle
10% am 20. Krankheitstag = 3 Fälle
23% am 30. Krankheitstag = 7 Fälle
19% am 40. Krankheitstag = 6 Fälle

e) 16, d. h. 51% der Fälle wiesen eine ein-

gipflige Kurve auf; über die restlichen 15 Fälle orientiert folgende Tabelle:

3 Fälle	mit Maximum beim Eintritt,	Nachgipfel am 30. Tag
1 Fall	mit Maximum beim Eintritt,	Nachgipfel am 40. Tag
5 Fälle	mit Maximum am 10. Tag,	Nachgipfel am 40. Tag
1 Fall	mit Maximum am 30. Tag,	Vorgipfel am 10. Tag
2 Fälle	mit Maximum am 30. Tag,	Vorgipfel bei Eintritt
1 Fall	mit Maximum am 40. Tag,	Vorgipfel bei Eintritt und am 20. Tag
1 Fall	mit Maximum am 40. Tag,	Vorgipfel bei Eintritt
1 Fall	mit Maximum am 40. Tag,	fast gleichbleibende Intensität während der ganzen Periode

f) Die folgende Aufstellung orientiert über die Verhältnisse bei den in dieser Versuchsreihe beobachteten 8 Komplikationen:

No.	Maximum der Reaktion und Form der Kurve	Zeit und Art der Komplikation	
55	30. Tag, Vorgipfel bei Eintritt	14. Tag	Drüsenschwellung
56	10. Tag Nachgipfel am 40. Tag	29. Tag	Angina
57	10. Tag eingipflig	14. Tag	Gelenkschmerzen
58	40. Tag Vorgipfel am 10. Tag		Von Anfang an Drüsenschwellung, 20. Tag Exacerbation, 26. Tag spontan aufgebrochen, Glutaealabszeß, 39. T. Handphlegmone, 41. Tag Exitus
59	Haut reagiert überhaupt nicht		Exitus am 13. Tag
60	20. Tag eingipflig	30. Tag	Angina
61	30. Tag Vorgipfel am 10. Tag	10. Tag 43. Tag	Drüsenschwellung Angina
62	bei Eintritt, Nachgipfel am 40. Tag	25. Tag	Angina

g) Bei einer dritten Gruppe, C, von 8 Fällen, mußten wir uns angesichts der Schwere des Krankheitsbildes dazu ent-

schließen, Antiserum zu spritzen. Wir haben aber auch hier den Ablauf der Dickreaktion verfolgt.

Von 6 ohne Komplikationen verlaufenen Fällen der Gruppe C, die neben der Impfdose von 1.0 ccm Dicktoxin noch 20—25 ccm Antiserum erhalten hatte, erreichten das Intensitätsmaximum der Dickreaktion (Hauttest):

0% bei Spitaleintritt = 0 Fälle
33⅓% am 10. Krankheitstag = 2 Fälle (Kurve mit leichtem Nachgipfel am 40. Tag)
17% am 20. Krankheitstag = 1 Fall (Kurve eingipflig)
17% am 30. Krankheitstag = 1 Fall (Kurve eingipflig)
33⅓% am 40. Krankheitstag = 2 Fälle (1 mit Vorgipfel am 10., 1 mit Vorgipfel am 20. Tag)

Die eine der beiden Komplikationen zeigte das Reaktionsmaximum bei Einritt, währenddem die Komplikation selbst (Gelenkschmerzen) am 5. und 15. Tag auftrat. Die Kurve war eingipflig. Die andere, ebenfalls mit eingipfliger Kurve, erreichte am 20. Tag ihren höchsten Intensitätswert, nachdem am 16. Tag eine Otitis media aufgetreten war.

Diskussion:

Es war uns darum zu tun, den Einfluß der Subkutanimpfung auf den Ablauf des Dicktests, respektive die Gestaltung der Immunitätslage festzustellen. Wir haben zu diesem Zwecke zwei Versuchsreihen aufgestellt und können nun die so gewonnenen Resultate miteinander vergleichen. Am übersichtlichsten geschieht dies wiederum in Form eine Tabelle:

Gruppe	Reaktionsmaximum in %				
	Eintritt	10. Tag	20. Tag	30. Tag	40. Tag
A 18 Fälle mit Intrakutantest	6	33	33	22	6
B 31 Fälle mit Intrakutantest und subkutaner Impfung	16	31	10	23	19
C 6 Fälle mit Intrakutantest, Impfung und Antiserum	0	33	17	17	33

Wir sehen wie bei den unbehandelten Fällen die Kurve mit 6% beginnt, mit 33% am 10. Tag das Maximum erreicht, dieses auch noch am 20. Tag behauptet und dann mit 22% am 30. Tag in kontinuierlichem Abfall am 40. Tag bei 6% stehen bleibt.

Betrachten wir nun die geimpften Fälle, so sehen wir, wie sich die Maxima anders verteilen. Denken wir uns auch hier die Entwicklung in einer Kurve festgehalten, so beobachten wir, wie nach einer ähnlichen Entwicklung bis und mit zum 10. Tag — der abweichende Wert beim Eintritt ist eine reine Zufallsschwankung und steht auch außerhalb jeglichen Zusammenhanges mit der Impfung — am 20. Tage plötzlich eine starke Depression eintritt (10% statt 33% bei A). Die Werte des 30. Tages decken sich wieder, hingegen weist jetzt der 40. Tag mit 19% gegenüber A einen dreifach höhern Wert auf. Statt der eingipfligen Kurve der A-Gruppe haben wir hier eine zweigipflige, wobei die Erhebungen des 10. und 30. Tages durch die Depression des 20. Tages voneinander getrennt sind.

Da beide Versuchsreihen unter im übrigen analogen Bedingungen ausgeführt wurden, liegt kein Grund vor, diese Abweichung nicht dem Einfluß der Impfung zuzuschreiben. Durch die Impfung wird die Reaktionslage des Körpers verändert. Das geht nicht nur aus der Depression des 20. Tages hervor, sondern erhellt auch aus den Verhältnissen des 40. Tages, der noch 19% der Maximalreaktionen auf sich vereinigt. Wenn die Impfung scheinbar einen hemmenden Einfluß auf die Intensität der Reaktionen des 20. Tages auszuüben vermochte, so haben wir damit doch nicht viel mehr als eine Verschiebung erreicht, da ja nun am 40. Tag vermehrte Maxima aufgetreten sind.

Für die Erklärung dieses beschriebenen Verhaltens stellen wir uns vor, daß durch die Impfung so viele Antikörper mobilisiert werden, daß die Immunitätslage des Organismus am 20. Tag so verstärkt ist, daß keine resp. nur mehr eine verminderte Zahl von maximalen Dickreaktionen auftreten können. Die vorhandenen Antikörper vermögen aber auf die Dauer doch nicht zu genügen; die ungünstige Immunitätslage verschiebt sich einzig vom 20. auf den 40. Tag oder noch später.

Dieses Verhalten illustriert wieder neu den wellenförmigen Charakter der Immunitätsschwankungen bei Scharlach. Noch mehr, kehren wir jetzt zu den Beschreibungen der einzelnen Intensitätskurven zurück, so dürfen wir das Auftreten von zwei- und mehrgipfligen Kurven als Ausdruck desselben Geschehens ansprechen. Immerhin sehen wir auch hier zwischen den beiden Gruppen

sprechende Unterschiede. Während bei A die eingipfligen Kurven 66% der Fälle ausmachen, finden wir bei B nur noch 51%. Wir glauben nicht fehlzugehen, diese Abweichung als eine durch Impfung bedingte Störung im üblichen Ablauf der Reaktionskurven aufzufassen.

Was nun Gruppe C, d. h. die mit Antiserum behandelten Fälle anbelangt, so wollen wir uns damit begnügen, darauf hinzuweisen, daß ihre Kurve jener von B ähnelt. Die geringe Zahl der Fälle erlaubt es aber nicht, weitere Schlüsse aus diesem Verhalten abzuleiten, als etwa jenen, daß durch das Serum die Immunitätslage nicht stark verändert wurde.

2. Der Einfluß der Impfung auf das Vorkommen von Komplikationen.

Versuchsanordnung und Resultate sind aus den Tabellen auf Seite 28 und 29 ersichtlich. Wir können darum gleich zur Diskussion der Ergebnisse übergehen.

Gruppe A enthält 5 Komplikationen. Nur bei einer derselben finden wir ein annäherndes Zusammenfallen von Komplikation und Intensitätsmaximum (Nr. 22). Die Nr. 19, 20 und 23 zeigen gar keinen Zusammenhang. Auch für 21 muß der Zusammenhang eher abgelehnt werden, da die Phlegmone schon bei Eintritt wenigstens in der Tiefe bestand, während die Kurve erst am 10. Tag einen Vorgipfel zeigte.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die 8 Komplikationsfälle der Gruppe B. Nur bei zweien davon sehen wir eine Koinzidenz von Intensitätsmaximum, resp. Vorgipfel mit der Komplikation (Nr. 57 und 61). 2 weitere Fälle (Nr. 58 und 59) lassen überhaupt keine Schlüsse zu. Beim Rest (Nr. 55, 56, 60, 62) lagen Intensitätsmaximum und Komplikation deutlich auseinander.

Die meisten der Komplikationen, sowohl bei Gruppe A als bei Gruppe B, ließen sich auch nicht befriedigend in die von Manes aufgestellte Kurve der zeitlichen Verteilung der Komplikationen einreihen.

Wenn unter 8 Komplikationen 2 ad exitum kommen und bei weitern 4 trotz der Impfung noch Komplikationen nach dem 30. Tage zum Vorschein kommen, so kann von einem nutzbaren Effekt dieser Maßnahme nicht mehr gesprochen werden. Das kann aber noch lange nicht dazuführen, diese Methode überhaupt zu verwerfen. Denn einmal kann auf Grund dieser wenigen Fälle überhaupt kein zuverlässiges Urteil abgegeben werden. Dann aber

steht die wichtige Frage noch offen, ob nicht durch Erhöhung der Dosen eine viel intensivere Wirkung erzielt werden kann. Und schließlich müßte auch noch entschieden werden, ob nicht durch eine genügende Verschiebung des Immunitätsminimums der Organismus in etwas gefestigterer Verfassung der septischen Invasion, d. h. der Komplikation gegenüber stehen würde, ein Problem, dessen Lösung hier versucht, aber infolge Fehlens des geeigneten Materials nicht gelöst werden konnte.

V. Zusammenfassung.

Die Erforschung der Immunitätslage im Verlaufe der Scharlacherkrankung bildete den Gegenstand früherer Arbeiten von Fanconi, Rhodin, Büechler, Kiß u. a. In den letzten Jahren wurde sie von Frey wiederum aufgenommen.

Andres (aus der Frey'schen Klinik) hat kürzlich in seiner Dissertation über die Prüfung der Immunitätslage bei Scharlachkranken vermittelst des Dicktestes referiert. Mir war die Aufgabe gestellt, den Dicktest dazu zu benutzen, um die Veränderungen in der Immunitätslage des Organismus festzuhalten, die auf die subkutane quantitative Einimpfung von Dicktoxin erfolgen.

Die Beschäftigung mit dem Dicktest rief einer Darstellung des heute noch nicht entschiedenen Problems der Scharlachätiologie. Die Dick'sche Lehre wurde in Anlehnung an die v. Bormann'sche Auffassung breit dargestellt und in Beziehung gebracht zur Anaphylaxietheorie, die ebenfalls eingehend berücksichtigt wurde. Keiner der beiden Theorien ist bis jetzt ein absolut einwandfreier Beweis für die Richtigkeit ihrer Auffassungen geglückt. Der Kampf der Meinungen dauert an und spiegelt sich auch in den wissenschaftlichen Publikationen der letzten Jahre, von denen einige näher besprochen werden.

Die Technik des Dicktests wurde anhand von einzelnen Publikationen näher erörtert und auf Fehlerquellen aufmerksam gemacht. Nach Spivek Mandel wird die Hautreaktion nicht wesentlich beeinflußt, wenn die Injektionsflüssigkeit auch in die Subkutis gerät. Nach Dick und Dick kommt es an der Teststelle zur Ausbildung einer lokalen Immunität, die sich auch diagnostisch verwenden läßt.

Da eine zuverlässige bakterielle Immunität nur schwer und immer nur für sehr kurze Zeitdauer zu erreichen ist, liegt die Erreichung einer antitoxischen Immunität im Mittelpunkte des Interesses.

Das Auftreten von starken Lokal- und Allgemeinreaktionen führte zu Versuchen, die Giftdosen herabzusetzen, was aber bis jetzt nur auf Kosten der Immunitätsdauer zu gelingen schien. Die Wirksamkeit eines Anatoxins ist stark umstritten.

Die Erfolge der Immunisierung können nicht bestritten werden. Solange aber starke Lokal- und Allgemeinreaktionen in Kauf genommen werden müssen, kann für unsere westeuropäischen Verhältnisse, wo der Scharlach in sehr milder Form aufzutreten pflegt, eine prophylaktische Immunisierung auf breiter Basis nicht empfohlen werden.

Für die Festhaltung der feinen Schwankungen der Immunitätslage vermochte die Auswertung des Dicktests nach den üblichen Kriterien nicht zu genügen. In der in Prozenten ausgedrückten Intensitätsbewertung der Reaktion mußte darum zuerst eine Methode gefunden werden, die unserm Bedürfnis entsprach.

Auf Grund der aufgestellten Intensitätskurven konnten die auch von andern Autoren beschriebenen Schwankungen in der Immunitätslage bestätigt werden. Von den unbehandelten Fällen zeigte 34% eine mehr als einmalige Schwankung nach unten, bei den Geimpften stieg diese Quote auf 49%.

Durch die Impfung kommt es zu einer weitgehenden Unterdrückung der sonst am 20. Tag beobachteten Immunitätsschwächung. Dafür konstatieren wir am 40. Tag eine entsprechende Schwächung der Immunitätslage, die allerdings die Verbesserung am 20. Tag quantitativ nicht vollständig zu paralysieren vermag.

Der Einfluß der Impfung besteht größtenteils in einer Verschiebung und wahrscheinlich auch in einer Vermehrung der Schwankungsphasen der Immunitätslage.

Über den therapeutischen Wert der Impfung läßt sich noch nichts aussagen, weil die geringe Zahl und die speziellen Verhältnisse der beobachteten Fälle mit Komplikationen keine weitern Schlüsse zulassen. Auf jeden Fall wurde von uns nie eine ungünstige Wirkung gesehen.

Es ist wahrscheinlich, daß durch eine Erhöhung der Impfdosen noch stärkere und eindeutigere Wirkungen erzielt werden können. Aber selbst für den Fall, daß ihre Wirkung sich in einer bloßen Verschiebung der Depressionsphasen in der Immunitätslage erschöpfen sollte, müßte ihr Wert anhand von noch ausgedehnteren Versuchen weiter geprüft werden, da es denkbar ist, daß infolge des Zeitgewinnes der Körper der septischen Invasion vermehrte Widerstandskräfte entgegenzusetzen vermag.

VI. Literaturverzeichnis.

Abramov: Cptes. rend. Soc. Biol. Paris, 1937.
Albesco: Rev. d'Hyg. 58: 1937.
Allison u. Brown: Brit. Med. Jr. 1935.
Ando u. Ozaki: Jr. of Immun. 18 u. 19: 1930.
Anderes: Diss.
Bazy: Bull. Soc. nat. Chir. Paris 61: 1935.
v. Bormann: Erg. Inn. Med. 50: 1936 — Mschr. Kinderhkde. 1936 und 1937 — Med. Kli. 1937 — Kli. Wo. 1938.
Brat: D. Med. Wo. 1936.
Cooke: Ann. int. Med. 11: 1937.
Dochez u. Stevens: Kongreß Königsberg 1928.
Dohmen: Kli. Wo. 1938.
Dick G. F. u. Dick G. H.: J. of Am. Med. Ass. 1924 u. 1925 u. 1934 J. of inf. Dis. 57: 1935 — 1938.
Diehl u. Hinkley: J. of Am. Med. Ass. 106: 1936.
Brewer: Brit. Med. Jr. 1936.
Fan: Chin. Med. Jr. 1937.
Fanconi: Jahrbuch f. Kinderhkde. 105: 1924. Abh. aus d. Kinderhkde. 1926.
Farago u. Erdoes: Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 119: 1937.
Fraser: Trans. Royal Soc. Canada 1934.
Frey: Schw. Med. Wo. 1938.
Fricker: Presse méd. 1936.
Futagi: Jr. of Immun. 19: 1930.
Friedemann u. Deicher: D. med. Wo. 51: 1925.
Friedmann, Essermann u. Black: J. Pediatr. 1934.
Gasul u. Rhoads: Am. Jr. Dis. of Child. 49: 1935.
Glanzmann: Akute Exantheme in Handbuch der Inn. Med. herausgeg. v. Bergmann u. Stähelin, III. Aufl.
v. Groer: Kongreß Königsberg 1928.
Heesen u. Ruckert: Münch. Med. Woschr. 1935 II.
Hobson: The Lancet 1936.
Hortopan u. Ciulin: Rev. d'Hyg. 58: 1936.
Hudson Robinson: Jr. of Immun. 31: 1936.
Jacobowitz: Erg. Inn. Med. 41: 1931.
Ker: British Med. Jr. 1937.

Kern u. Mitarbeiter: J. of Allergy 9: 1938.
Kraus, Morawetz, Zikowsky, Teichmann: Scharlach 1931.
Litt: The Lancet 1935.
Lyttle, Seegal u. Jost: Am. Jr. Dis. of. Child. 50: 1935.
Manes: Erg. Inn. Med. 51: 1936.
Meyer S.: Kongreß Königsberg 1928
Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1927 u. 1928.
Mommsen: Med. Kli. 1934.
Munteanu u. Albesco: Rev. stiint. med. (nach Ref. v. Bormann).
Murakami: Bull. nav. med. Ass. Jap. (nach Ref. v. Bormann).
Petermann: Am. Jr. of Dis. of Child. 54: 1937.
Plummer: Trans. Royal Soc. Can. 1934.
Prigge: Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 119: 1936.
Rappaport: Jr. Am. Med. Ass. 106: 1936.
Schottmueller: 41. Kongreß Inn. Med. 1929.
Sommerville: Canad. Public Health Jr. 28: 1937.
Spivek u. Mandel: Am. Jr. Dis. of. Child. 50: 1935.
Stroe u. Schwartz: Bull. mens. Off. intern. Hyg. publ. 1937.
Teveli Zoltan: Archiv f. Kinderheilkunde 112: 1937.
Thomson u. Thomson: Ann. Picket Thomson Res. Lab. 6: 1930.
Toyoda: Amer. Jr. Dis. of Child. 40: 1930.
Jr. inf. Dis. 46: 1930.
Wickstroem: Acta paed. 21: 1937.
Wolff-Eisner: Zeitschr. f. Kinderheilkde. 48: 1929.